



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 24 401 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 07 D 209/42
A 61 K 31/40
// C07D 295/04,
295/18

②1 Aktenzeichen: 199 24 401.4
②2 Anmeldetag: 27. 5. 1999
④3 Offenlegungstag: 30. 11. 2000

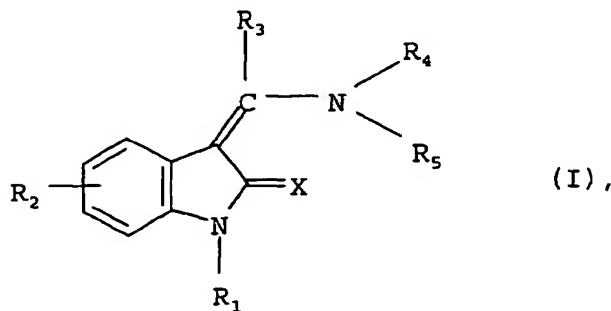
DE 199 24 401 A 1

⑦1 Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:
Heckel, Armin, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Walter, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Roth, Gerald, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Meel, Jacobus van, Dr., Mödling, AT; Redemann,
Norbert, Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE;
Tontsch-Grunt, Ulrike, Dr., Baden, AT; Spevak,
Walter, Dr., Oberrohrbach, AT

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 Neue substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel
⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolinone der allgemeinen Formel

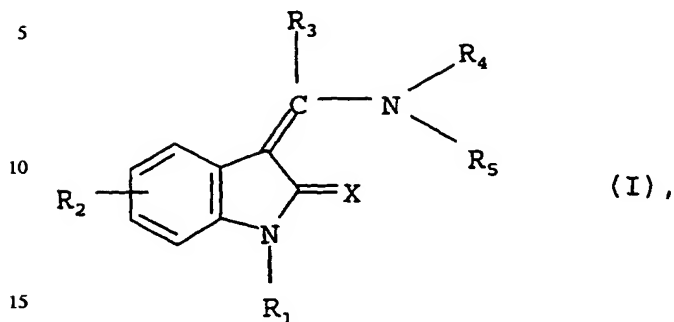


DE 199 24 401 A 1

in der
R₁ bis R₅ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R₁ kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine am Amidstickstoffatom durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₆-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer oder beide der vorhandenen Alkylteile jeweils durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C₃₋₆-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₆-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkylaminocarbonyl-, N-C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₇-cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-aminocarbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, und der Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₆-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 3- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei eine Methylengruppe in einer 6- oder 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Formyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfinyl-, Phenylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₂₋₅-Alkanoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkylamino)-C₂₋₅-alkanoylamino-Gruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ eine C₁₋₆-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R₃-C(R₄NR₅)=Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C₂₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₂₋₅-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₅-alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C_{1-7} -Alkylamino-, C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{1-4} -Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C_{1-4} -Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe mono-, di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxidothiomorpholino-, Piperazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Aminogruppe substituierte Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe ankondensiert ist, substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können,

eine 5gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6gliedrige heteroaromatische Gruppe, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten 5- und 6gliedrigen heteroaromatischen Gruppen zusätzlich durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können oder an die die vorstehend erwähnten 5- und 6gliedrigen heteroaromatischen Gruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, wobei R_2 bevorzugt in Position 5 oder 6 steht.

Desweiteren können die in einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel I vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen durch in-vivo abspaltbare Reste substituiert sein.

Hierbei kommen zusätzlich zu den bereits vorstehend erwähnten Alkoxy-carbonyl- und Alkanoylgruppen in-vivo abspaltbare Reste wie eine Acylgruppe wie die Benzoyl-, Pyridinoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxy-carbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxy-carbonylgruppe wie die Pentoxycarbonyl-, Hexyloxy-carbonyl-, Octyloxy-carbonyl-, Nonyloxy-carbonyl-, Decyloxy-carbonyl-, Undecyloxy-carbonyl-, Dodecyloxy-carbonyl- oder Hexadecyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxy-carbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl- oder $R_cCO-O-(R_dCR_c)-O-CO$ -Gruppe, in der

R_c eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_e ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_d ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder der $R_cCO-O-(R_dCR_c)-O$ -Rest darstellen,

zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C_{1-6} -Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C_{1-6} -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C_{3-6} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C_{1-6} -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe sein kann, und der Alkylteil der C_{1-6} -Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 6gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

R_3 eine C_{1-5} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hy-

droxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R₃-C(R₄NR₅)=Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

durch eine C₂₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Methylamino-, Dimethylamino- oder 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich eine Methylgruppe in den vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C₂₋₅-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₅-alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino- oder Aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils ein Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sind, durch eine Cyclohexyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei

der vorstehend erwähnte C₁₋₄-Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-,

Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxidothiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte Pyrazino- oder Thiazolgruppe ankondensiert ist,

substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Pyridylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylgruppe, an die über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und

R₅ ein Wasserstoffatom eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₁ bis R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₄ eine C₁₋₆-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R₃-C(R₄NR₅)=Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₂₋₅-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkylamino)-C₂₋₅-alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino- oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, N-Phenylpiperazino-, C₅₋₇-Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C₄₋₇-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten C₅₋₇-Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C₁₋₃-

Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß, eine am Amidstickstoffatom durch eine C₃₋₅-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₂-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe und der Alkylteil der C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 6gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, R₃ eine C₁₋₅-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, R₄ eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R₃-C(R₄NR₅)=Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomb, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5- bis 6gliedrige Cycloalkenyleminogruppe oder durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe, die durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Amino-, Methylamino- oder Ethylaminogruppe substituiert sind, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine Benzyl- oder Phenylethylgruppe substituiert ist, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C₃₋₅-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₂-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe und der Alkylteil der C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 6gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R₃ eine C₁₋₅-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclohexylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R₃-C(R₄NR₅)=Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomb,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylamino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5- bis 6gliedrige Cycloalkenyleminogruppe oder durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und

R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder

C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

- 5 eine am Amidstickstoffatom durch eine C₃₋₅-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₂-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, oder eine Piperidinocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe,

R₃ eine C₁₋₅-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe,

- 10 R₄ eine 1-Methyl-piperidin-4-yl-Gruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Piperidinogruppe substituiert sein können, und

R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten,

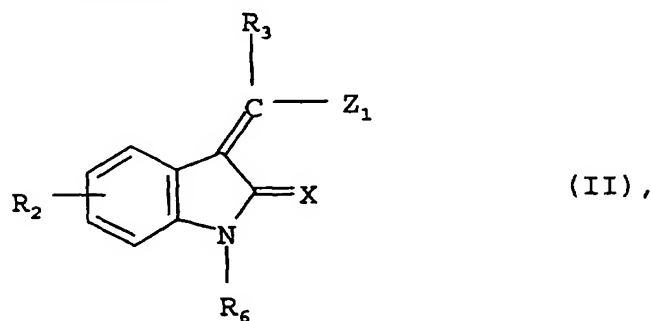
- 15 deren Isomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon,
 (b) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon,
 20 (c) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon,
 (d) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-piperidinocarbonyl-2-indolinon,
 (e) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon und
 25 (f) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon
 sowie deren Isomere und deren Salze.

- 30 Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der

X, R₂ und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind und

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei R₆ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und

- 50 Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten, mit einem Amin der allgemeinen Formel



60 in der

R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

- 65 Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt,

in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

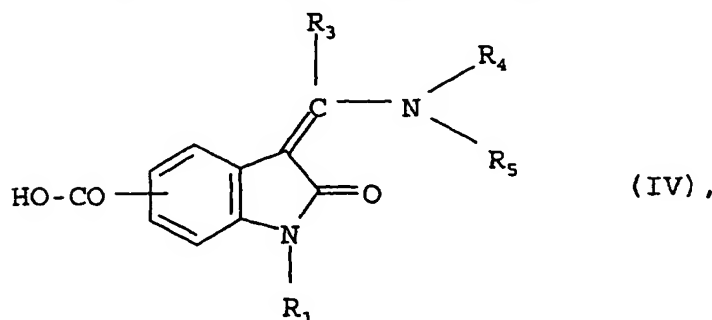
Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z. B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die R_2 eine der eingangs erwähnten Aminocarboxylgruppe darstellt:

Amidierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 und R_3 bis R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Amin der allgemeinen Formel

$H-(R_7NR_8)$ (V),

in der

R_7 eine C_{1-6} -Alkylgruppe und R_8 eine C_{3-6} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe darstellen, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Cyano-, Aminocarboxyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarboxyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarboxyl-, C_{3-7} -Cycloalkylaminocarboxyl-, N- C_{1-3} -Alkyl- C_{3-7} -cycloalkylaminocarboxyl-, Di-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-aminocarboxyl- oder Nitrogruppe substituiert sind, oder

R_7 eine durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe und R_8 eine C_{1-6} -Alkylgruppe darstellen, die durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder durch eine Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-, Cyano-, Aminocarboxyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarboxyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarboxyl-, C_{3-7} -Cycloalkylaminocarboxyl-, N- C_{1-3} -Alkyl- C_{3-7} -cycloalkylaminocarboxyl-, Di-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-aminocarboxyl- oder Nitrogruppe substituiert sind, oder

R_7 und R_8 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 3- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, wobei eine Methylengruppe in einer 6- oder 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Formyl- oder C_{1-3} -Alkylcarboxylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann.

Die Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des ver-

wendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Amidierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methylmorpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methylmorpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren aufzutrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder werden in den Beispielen beschrieben. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IV in der deutschen Patentanmeldung 198 24 922.5 vom 4. Juni 1998 beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere inhibierende Wirkungen auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe, auf die Proliferation kultivierter humaner Tumor-Zellen sowie nach oraler Gabe auf das Wachstum von Tumoren in Nacktmäusen, die mit humanen Tumorzellen infiziert worden waren.

Beispielsweise wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

Test 1

Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym, Aktivität in vitro

High Five™ Insekten-Zellen (BTI-TN-5B1-4), die mit einem hohen Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen benutzt. Durch die Verwendung eines Baculovirus-Vektors, der zwei Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, P10-enhancer promoter), wurden GST-tagged Cycline (z. B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His₆-tagged CDK-Untereinheit (z. B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle exprimiert. Das aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde in E. coli produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinase-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6

und für Cyclin D3/CDK6.

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysaten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichlorsigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0.5%iger Phosphorsäure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. Pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Messungen durchgeführt; IC₅₀-Werte für die Enzym-Inhibition wurden berechnet.

Test 2

Inhibierung der Proliferation von kultivierten humanen Tumorzellen

Zellen der Leiomyosarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin (2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der 10 g-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar® multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: < 1%) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde ¹⁴C-Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an ¹⁴C-Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig Scintillations Zähler gemessen. IC₅₀-Werte für die Inhibierung der Proliferation (= Inhibierung von eingebautem ¹⁴C-Thymidin) wurden – unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung – berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

Test 3

In vivo Effekte an tumor-tragenden Nacktmäusen

10⁶ Zellen [SK-UT-1B, oder non-small cell Lungen-Tumor NCI-H460 (erhalten von ATCC)] in einem Volumen von 0.1 ml wurden in männliche und/oder weibliche Nacktmäuse (NMRI nu/nu; 25–35 g; N = 10–20) subkutan injiziert; alternativ wurden kleine Stückchen von SK-UT-1B- oder NCI-H460-Zellklumpen subkutan implantiert. Eine bis drei Wochen nach Injektion bzw. Implantation wurde ein Kinase-Inhibitor täglich für die Dauer von 2 bis 4 Wochen oral (per Schlundsonde) appliziert. Die Tumor-Größe wurde dreimal pro Woche mit einer digitalen Schieblehre gemessen. Der Effekt eines Kinase-Hemmers auf das Tumor-Wachstum wurde als Prozentinhibierung im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontroll-Gruppe bestimmt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests 2:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der SKUT- 1B-Proliferation IC ₅₀ [μM]
2	0.005
2 (2)	<0.030
1 (3)	0.090
1 (1)	0.049
1	0.001
1 (2)	0.015

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z. B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z. B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z. B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z. B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "State-of-art" Verbindungen wie anderen Cytostatika verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Lösungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel I

1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

10,5 g 2-Indolinon-5-carbonsäuremethylester (Herstellung analog Ogawa, Hidenori et al. in Chem. Pharm. Bull 36, 2253-2258 (1988)) werden in 30 ml Acetanhydrid 4 Stunden bei 140°C gerührt. Anschließend läßt man abkühlen, gießt auf Eiswasser und saugt den Niederschlag ab. Das Produkt wird nochmals mit Wasser gewaschen, dann in Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeignet.

Ausbeute: 11 g (86% der Theorie),

R_F-Wert: 0,63 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50 : 1).

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäureethylester

(2) 1-Acetyl-2-indolinon-6-carbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel I aus 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester (siehe auch Langenbeck et al. in Justus Liebig Ann. Chem. 499, 201 und 208 (1932)).

Beispiel II

1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-butyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

11 g 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 110 ml Acetanhydrid und 30 ml Ortho-Valeriansäuretriethylester 2 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird einrotiert, der Rückstand mit Ether gewaschen und abgesaugt.

Ausbeute: 11,5 g (67% der Theorie),

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether/Essigester = 4 : 5 : 1).

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-methoxy-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester.

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Ortho-Valeriansäuretriethylester

(2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-methyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Ortho-Essigsäuretriethylester

(3) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Ortho-Propionsäuretriethylester

(4) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-butyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Ortho-Valeriansäuretriethylester

(5) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäureethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester und Ortho-Benzoesäuretriethylester

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel, Toluol/Essigsäureethylester = 10 : 1)

(6) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-6-carbonsäureethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon-6-carbonsäureethylester und Ortho-Benzoesäuretriethylester

Beispiel III

4-(N-Ethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

6 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 25 ml 10%iger ethanolischer Ethylaminlösung versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung einrotiert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Schließlich wird die organische Phase eingeeignet.

Ausbeute: 2,3 g (46% der Theorie),

R_F-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen hergestellt:

4-[N-(4-Chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol

4-(N-Cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(N-Isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(N-Butyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(N-Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(N-Benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-(Pyrrolidino-methyl)-nitrobenzol

- 4-(Morpholino-methyl)-nitrobenzol
 4-(Piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(Hexamethylenimino-methyl)-nitrobenzol
 4-(4-Hydroxy-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 5 4-(4-Methyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(4-Ethyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(4-Isopropyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(4-Phenyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(4-Benzyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 10 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(Dimethylamino-methyl)-nitrobenzol
 4-(Di-n-propylamino-methyl)-nitrobenzol
 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazino-methyl)-nitrobenzol
 3-(Dimethylamino-methyl)-nitrobenzol
 15 4-(2-Diethylamino-ethyl)-nitrobenzol
 4-(2-Morpholino-ethyl)-nitrobenzol
 4-(2-Pyrrolidino-ethyl)-nitrobenzol
 4-(2-Piperidino-ethyl)-nitrobenzol
 4-(N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 20 4-(N-n-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 4-[N-Methyl-N-(4-chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-Methyl-N-(4-bromphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-Methyl-N-(3-chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 25 4-[N-Methyl-N-(4-methoxyphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(2,2, 2-Trifluorethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-(4-chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-(2,6-Dimethyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(Thiomorpholino-methyl)-nitrobenzol
 30 4-(S-Oxido-thiomorpholino-methyl)-nitrobenzol
 4-(S,S-Dioxido-thiomorpholino-methyl)-nitrobenzol
 4-(Azetidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-methyl)-nitrobenzol
 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
 35 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(3,5-Dimethyl-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-(4-Phenyl-piperaziny-methyl)-nitrobenzol
 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-nitrobenzol
 4-[N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 40 4-[N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-nitrobenzol 4-[N-(3-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 45 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 4-(Diisopropylamino-methyl)-nitrobenzol
 4-(Di-n-propylamino-methyl)-nitrobenzol
 4-(Diisobutylamino-methyl)-nitrobenzol
 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
 50 4-(2,3-Dihydro-isindol-2-yl-methyl)-nitrobenzol
 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 55 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 60 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 65 4-(Dibenzylamino-methyl)-nitrobenzol
 4-[N-(4-Nitro-benzyl)-N-propyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-[N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-nitrobenzol

4-[N-(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol	
4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol	5
4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol	10
4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-nitrobenzol	
4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-nitrobenzol	15
4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-nitrobenzol.	

Beispiel IV

4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol	20
---	----

2,2 g 4-(N-Ethyl-aminomethyl)-nitrobenzol werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 2,6 g Di-tert.butyl-dicarbonat (Boc-Anhydrid) 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser gewaschen und eingeeengt.

Ausbeute: 3,4 g (97% der Theorie), 25

R_F-Wert: 0,90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt:

4-[N-(4-Chlorphenylmethyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-nitrobenzol	
4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol	
4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol	30
4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol	
4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol	
4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol	
4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol.	35

Beispiel V

4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
--	--

6,4 g 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol werden in 60 ml Methanol gelöst und mit 1,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingeeengt.

Ausbeute: 4,78 g

R_F-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50 : 1).

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

4-[N-(4-Chlorphenylmethyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-anilin	
4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	50
4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
4-(Pyrrolidino-methyl)-anilin	
4-(Morpholino-methyl)-anilin	
4-(Piperidino-methyl)-anilin	
4-(Hexamethylenimino-methyl)-anilin	55
4-(4-Hydroxy-piperidino-methyl)-anilin	
4-(4-Methyl-piperidino-methyl)-anilin	
4-(4-Ethyl-piperidino-methyl)-anilin	
4-(4-Isopropyl-piperidino-methyl)-anilin	
4-(4-Phenyl-piperidino-methyl)-anilin	60
4-(4-Benzyl-piperidino-methyl)-anilin	
4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidino-methyl)-anilin	
4-(Dimethylamino-methyl)-anilin	
4-(Di-n-propylamino-methyl)-anilin	
4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazino-methyl)-anilin	65
3-(Dimethylamino-methyl)-anilin	
4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin	
4-(2-Morpholino-ethyl)-anilin	

- 4-(2-Pyrrolidino-ethyl)-anilin
 4-(2-Piperidino-ethyl)-anilin
 4-(N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
 4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
 5 4-(N-Methyl-N-(4-chlorphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
 4-(N-Methyl-N-(4-bromphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
 4-(N-Methyl-N-(3-chlorphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
 4-(N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
 4-(N-Methyl-N-(4-methoxyphenylmethyl)-aminomethyl)-anilin
 10 4-[N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(2,2,2-Trifluorethyl)-N-(4-chlorphenylmethyl)-aminomethyl]-anilin
 4-(2,6-Dimethyl-piperidino-methyl)-anilin
 4-(Thiomorpholino-methyl)-anilin
 4-(S-Oxido-thiomorpholino-methyl)-anilin
 15 4-(S,S-Dioxido-thiomorpholino-methyl)-anilin
 4-(Azetidino-methyl)-anilin
 4-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-methyl)-anilin
 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilin
 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl)-anilin 4-(3,5-Dimethyl-piperidino-methyl)-anilin
 20 4-(4-Phenyl-piperazino-methyl)-anilin
 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-anilin
 4-[N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-anilin
 4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin
 25 4-[N-(3-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-anilin
 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-anilin
 30 4-(Diisopropylamino-methyl)-anilin
 4-(Di-n-propylamino-methyl)-anilin
 4-(Diisobutylamino-methyl)-anilin
 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
 4-(2,3-Dihydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 35 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-anilin
 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin
 40 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
 45 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-anilin
 4-(N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilin
 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 4-(Dibenzylamino-methyl)-anilin
 50 4-[N-(4-Nitro-benzyl)-N-propyl-aminomethyl]-anilin
 4-[N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl]-anilin
 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-anilin
 4-[N-Benzyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminomethyl]-anilin
 4-[N-(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
 55 4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
 4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
 60 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 65 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl-methyl)-anilin
 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin
 4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin
 4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin

4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin.

Beispiel VI

3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester 5

8,0 g (28 mMol) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-methyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 60 ml Dimethylformamid gelöst und mit 6,3 g (28 mMol) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin 6 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend gibt man 30 ml konz. Ammoniak zu und läßt 2 Stunden bei 45°C stehen. 10

Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit Ethanol und Ether gewaschen. Dann wird über eine kleine Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester/Ethanol (9 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 8,6 g (70% der Theorie),

Schmelzpunkt: 150–152°C

 $C_{27}H_{27}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 442 (M^+)$ 15

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 $C_{24}H_{27}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 406 (M+H^+)$. 20

(2) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 $C_{18}H_{15}BrN_2O_3$ Massenspektrum: $m/z = 386/388 (M^+)$

(3) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 $C_{18}H_{15}ClN_2O_3$ Massenspektrum: $m/z = 342/344 (M^+)$ 25

(4) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methyl-sulfonylamino)-phenylamino)-1-ethyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 $C_{20}H_{21}N_3O_5S$ Massenspektrum: $m/z = 415 (M^+)$ 30

(5) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 $C_{29}H_{29}N_3O_2$ Massenspektrum: $m/z = 467 (M^+)$

(6) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester 35

 R_F Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{23}H_{25}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 391 (M^+)$

(7) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 R_F Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) 40 $C_{29}H_{29}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 467 (M^+)$

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 $C_{32}H_{29}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 503 (M^+)$ 45

(9) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

 $C_{26}H_{25}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 427 (M^+)$

(10) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester 50

 $C_{26}H_{25}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 427 (M^+)$

(11) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(12) 3-Z-[1-Phenylamino-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(13) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester 55

(14) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(15) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenylmethylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(16) 3-Z-[(1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Ausbeute: 11,9 g (97% der Theorie),

 R_F Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) 60 $C_{23}H_{25}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 391 (M^+)$

(17) 3-Z-[1-(4-(Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäureethylester

 R_F Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 100 : 3) $C_{30}H_{31}N_3O_3$ Massenspektrum: $m/z = 481 (M^+)$. 65

Beispiel VII

3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

- 5 2,3 g (5 mMol) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 50 ml Methanol und 50 ml Dioxan gelöst und mit 25 ml 1 N Natronlauge 1 Stunde bei 70°C gerührt. Anschließend neutralisiert man mit 25 ml 1N Salzsäure und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.9 g (85% der Theorie),

10 $C_{26}H_{25}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 428 (M+H^+)$.

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{23}H_{25}N_3O_3$

15 Massenspektrum: $m/z = 392 (M+H^+)$

(2) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(3) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{17}H_{13}ClN_2O_3$

Massenspektrum: $m/z = 327/329 (M-H^+)$

20 (4) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methyl-sulfonylamino)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{19}H_{19}N_3O_5S$

Massenspektrum: $m/z = 401 (M^+)$

(5) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure $C_{28}H_{27}N_3O_3$

25 Massenspektrum: $m/z = 453 (M^+)$

(6) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

R_F Wert: 0,17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

$C_{22}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 377 (M^+)$

30 (7) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

R_F Wert: 0,15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{28}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 453 (M^+)$

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

35 $C_{31}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 489 (M^+)$

(9) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 413 (M^+)$

40 (10) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 413 (M^+)$

(11) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(12) 3-Z-[1-Phenylamino-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

45 (13) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(14) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(15) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenylmethylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(16) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

R_F Wert: 0,17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

50 $C_{22}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 377 (M^+)$

(17) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure

R_F Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 2)

$C_{28}H_{27}N_3O_3$

55 Massenspektrum: $m/z = 453 (M^+)$.

Herstellung der Endprodukte

Beispiel I

60

3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-N-carbamoyl)-2-indolinon

- 65 0,3 g 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure werden mit 1,2 g N,N-Diisopropyl-ethylamin in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Dann gibt man 0,2 g N-Methyl-benzylamin, 0,4 g O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TBTU) und 0,2 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-hydrat zu und rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird eingengt und der Rückstand in Wasser suspendiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/

Ethanol (8 : 2) chromatographiert.

Ausbeute: 0,3 g (68% der Theorie),

R_F-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 8 : 2)

C₃₆H₃₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 557 (M+H⁺).

5

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-piperidinocarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Piperidin

C₃₃H₃₆N₄O₂

10

Massenspektrum: m/z = 521 (M+H⁺)

(2) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylbenzylamin

15

C₃₃H₃₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 516 (M⁺)

(3) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylbenzylamin

20

C₃₃H₃₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 516 (M⁺)

(4) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-benzyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon

25

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methyl-benzylamin

C₃₉H₃₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 592 (M⁺)

(5) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-butyl-carbamoyl)-2-indolinon

30

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Butylamin

(6) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N,N-dibutylcarbamoyl)-2-indolinon

35

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Dibutylamin

(7) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-phenethyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Phenethylamin

40

(8) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenethyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylphenethylamin

45

(9) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Benzylamin (10) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-morpholinocarbonyl-2-indolinon

50

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Morpholin (11) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-butylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Butylamin

(12) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-dibutylcarbamoyl-2-indolinon

55

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Dibutylamin

(13) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-benzylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Benzylamin

60

(14) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-(N-benzyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und N-Methyl-benzylamin

(15) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-pyrrolidino-carbonyl-2-indolinon

65

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Pyrrolidin

C₃₂H₃₄N₄O₂

Massenspektrum: m/z 506 (M^+)

(16) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-benzycarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Benzylamin

5 $C_{35}H_{34}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z = 543 ($M+H^+$)

(17) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-butylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Butylamin

10 $O_{32}H_{36}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z = 509 ($M+H^+$)

(18) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-dibutylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure

$C_{36}H_{44}N_4O_2$

15 Massenspektrum: m/z = 565 ($M+H^+$)

(19) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-benzyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und N-Methylbenzylamin

$C_{36}H_{36}N_4O_2$

20 Massenspektrum: m/z = 557 ($M+H^+$)

(20) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-[di-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Diethanolamin

$C_{32}H_{36}N_4O_2$

25 Massenspektrum: m/z = 540 (M^+).

Beispiel 2

30 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

0,5 g 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure werden in 10 ml auf 0°C abgekühltes Thionylchlorid portionsweise eingetragen und anschließend 40 Minuten gerührt. Dann wird eingeeignet und der Rückstand in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 0,32 g N-Methylanilin versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird die organische Phase mit wäßrigem verdünnten Ammoniak gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird schließlich über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol (19 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,36 g (58% der Theorie),

R_f -Wert: 0,16 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

40 $C_{32}H_{30}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z = 502 (M^+).

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

45 Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin

R_f -Wert: 0,15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

$C_{33}H_{32}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z = 502 (M^+)

50 (2) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin.

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

55 $C_{38}H_{34}N_4O_2$

Massenspektrum: m/z = 578 (M^+)

(3) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-chlor-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

60 Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Chlor-N-methyl-anilin

(4) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-methoxy-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Methoxy-N-methyl-anilin

65 (5) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Ethylanilin

- (6) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-butyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Butylanilin
- (7) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methoxycarbonylmethyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon 5
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Phenylglycinmethylester
- (8) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon 10
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Ethylanilin
- (9) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-(2-diethylaminoethyl)-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N,N-Diethyl-N'-phenyl-ethylendiamin 15
- (10) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und 4-Methylamino-benzoesäuremethylester 20
- (11) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin
- (12) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon 25
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin
- (13) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-butylmethylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon 30
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin
- (14) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin 35
- (15) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin
- (16) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon 40
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und N-Methylanilin
- (17) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-(N-phenyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und N-Methylanilin 45
- (18) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-(N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-6-carbonsäure und Anilin
- (19) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenylmethylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-brom-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon 50
- (20) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenylmethylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-fluor-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon
- (21) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenylmethylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(3-chlor-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon
- (22) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(2-chlor-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon 55
- (23) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-methyl-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon
- (24) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-nitro-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon 60
- (25) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-cyano-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon
- (26) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-(4-cyano-phenyl)-carbamoyl)-2-indolinon. 65

Beispiel 3

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

5 Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

10

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

15

Beispiel 4

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

20 Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

25

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

30

Beispiel 5

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

35 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>215,0 mg</u>

40

Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

45

Beispiel 6

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>600,0 mg</u>

55

60

Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

65

Beispiel 7

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg	5
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg	
(3) Milhzucker pulverisiert	50,0 mg	
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg	
	<u>160,0 mg</u>	10

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt. 15

Beispiel 8

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg	
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg	
(3) Milhzucker pulverisiert	30,0 mg	25
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg	
	<u>430,0 mg</u>	

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt. 30

Beispiel 9

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

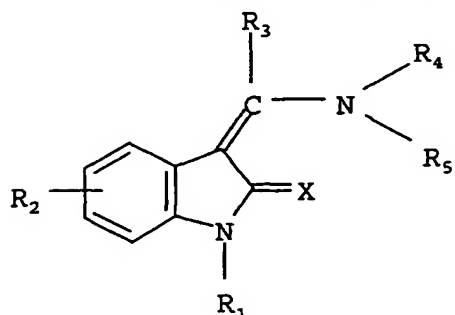
Wirkstoff	100,0 mg	40
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg	
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg	
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg	
	<u>2000,0 mg</u>	45

Herstellung

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen. 50

Patentansprüche

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe ankondensiert ist, substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, eine 5gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder
 5 eine 6gliedrige heteroaromatische Gruppe, die, ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten 5- und 6gliedrigen heteroaromatischen Gruppen zusätzlich durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können oder an die die vorstehend erwähnten 5- und 6gliedrigen heteroaromatischen Gruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und
 10 R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, wobei vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen durch invivo abspaltbare Reste substituiert sein können, deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen
 X ein Sauerstoffatom,
 R₁ ein Wasserstoffatom,
 15 R₂ in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₆-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Bi-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-
 20 gruppe substituiert sein muß, eine am Amidstickstoffatom durch eine C₃₋₆-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C₁₋₆-Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe sein kann, und der Alkylteil der C₁₋₆-Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2
 25 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 6gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,
 30 R₃ eine C₁₋₅-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,
 R₄ eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R₃-C(R₄)NR₅-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,
 35 eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratom substituierte Methoxygruppe, durch eine C₂₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Methylamino-, Dimethylamino- oder 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei jeweils zusätzlich eine Methylgruppe in den vorstehend
 40 erwähnten Aminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, durch eine Trifluormethyl-, Amino-, C₂₋₅-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₅-alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino- oder Aminosulfonylgruppe, wobei jeweils zusätzlich ein Alkylteil in den vorstehend erwähnten Alkylamino- und Dialkylaminogruppen durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,
 45 durch eine Carbonylgruppe, welche durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei jeweils ein Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann,
 50 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert ist, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch Fluoratom ersetzt sind, durch eine Cyclohexyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei der vorstehend erwähnte C₁₋₄-Alkylsubstituent jeweils zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Benzo[1,3]dioxol- oder Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert
 55 oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,
 60 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxidothiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder N-Phenyl-piperazinogruppe, durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 4- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können und in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 65

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei an die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituierte Pyrazino- oder Thiazolgruppe ankondensiert ist, substituiert sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Pyridylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylgruppe, an die über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, und R_5 ein Wasserstoffatom eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in denen

R_1 bis R_3 und R_5 wie in Anspruch 2 definiert sind und

R_4 eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 - $C(R_4NR_5)=$ Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, C_{2-5} -Alkanoylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkylamino)- C_{2-5} -alkanoylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-5} -alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylsulfonylamino- oder durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-5}$ -Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazino-, N-Phenylpiperazino-, C_{5-7} -Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C_{4-7} -Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten C_{5-7} -Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C_{3-5} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-2} -alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe und der Alkylteil der C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 6gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R_3 eine C_{1-5} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

R_4 eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 - $C(R_4NR_5)=$ Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5- bis 6gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, oder

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe, die durch eine 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminogruppen über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Amino-, Methylamino- oder Ethylaminogruppe substituiert sind, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine Benzyl- oder Phenylethylgruppe substituiert ist, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen di- oder trisubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

5. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C_{3-5} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-2} -alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe und der Alkylteil der C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe zusätzlich durch eine Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 6gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R_3 eine C_{1-5} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

R_4 eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclohexylgruppe, in der eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R_3 -C(R_4 NR₅)=Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist,

eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, N-(Phenyl- C_{1-3} -alkyl)- C_{1-3} -alkylamino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenyl-piperazino-, 5- bis 6gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine 5-bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und

R_5 ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

6. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 in Position 5 oder 6 eine am Amidstickstoffatom durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen einer der vorhandenen Alkylteile durch eine Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei jedoch in einer C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mindestens ein Alkylteil durch eine Methoxycarbonylgruppe oder ab Position 2 durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein muß,

eine am Amidstickstoffatom durch eine C_{3-5} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-2} -alkylgruppe substituierte Aminocarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, oder eine Piperidinocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe,

R_3 eine C_{1-5} -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe,

R_4 eine 1-Methyl-piperidin-4-yl-Gruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, N-(Phenyl- C_{1-3} -alkyl)- C_{1-3} -alkylamino- oder Piperidinogruppe substituiert sein können, und

R_5 ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

7. Folgende Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon,

(b) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-2-indolinon,

(c) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon,

(d) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-piperidinocarbonyl-2-indolinon,

(e) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon und

(f) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl)-2-indolinon

sowie deren Isomere und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß An-

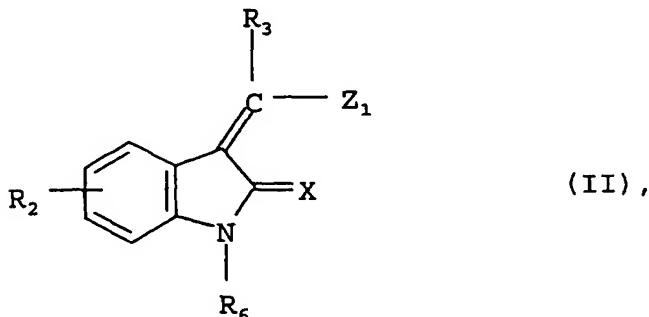
spruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X, R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und

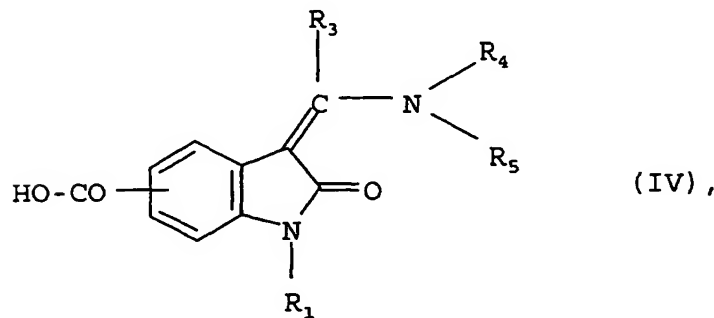
R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei R₆ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe bedeuten, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₄ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die R₂ eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 eingangs erwähnten Aminocarbonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ und R₃ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Amin der allgemeinen Formel

H-(R₇NR₈) (V),

in der

R₇ eine C₁₋₆-Alkylgruppe und R₈ eine C₃₋₆-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe darstellen, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkylaminocarbonyl-, N-C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₇-cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-aminocarbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sind, oder

R₇ eine durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe und R₈ eine C₁₋₆-Alkylgruppe

darstellen, die durch eine Carboxygruppe oder ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder durch eine Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, in denen jeweils der Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder durch eine Trifluormethyl-, Carboxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkylaminocarbonyl-, N-C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₇-cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-aminocarbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sind, oder

R₇ und R₈ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 3- bis 7gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, wobei eine Methylengruppe in einer 6- oder 7gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Formyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, bedeuten, amidiert wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

- Leerseite -